

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS



PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

REC'D 27 JAN 2006

WPC PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts TM018RenzSel	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE2004/002197	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01.10.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 02.10.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/63, A61K48/00, C12N15/10		
Anmelder PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG ET AL.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 4 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitslichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 01.04.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 25.01.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Vollbach, S Tel. +49 89 2399-8715 	

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-33 in der ursprünglich eingereichten Fassung

das Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten

1-51 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-16 eingegangen am 22.12.2005 mit Schreiben vom 20.12.2005

Zeichnungen, Blätter

1/18-18/18 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☒ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2004/002197

Feld Nr. II Priorität

1. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da folgende angeforderte Unterlagen nicht innerhalb der vorgeschriebenen Frist eingereicht wurden:
- ☒ Abschrift der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 66.7(a)).
 - ☐ Übersetzung der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 7(b)).
2. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig erwiesen hat (Regel 64.1). Für die Zwecke dieses Berichts gilt daher das obengenannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. ☒ Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☒ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist.
 - ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher ist der Bericht für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
- ☒ alle Teile.
 - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen: .

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-16
Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 3,11
Nein: Ansprüche 1,2,4-10,12-16
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche 1-16
Nein: Ansprüche:
2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):
siehe Beiblatt

Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

Fortsetzung von Feld Nr. I, Punkt 2:

1. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
 - ☒ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
 - ☒ in schriftlicher Form
 - ☒ in computerlesbarer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
 - ☒ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche und/oder Prüfung eingereicht
 - ☐ bei der Behörde als Änderung eingegangen am
2. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

Zu Punkt IV:

Die zur internationalen Prüfung vorgelegten Ansprüchen sind aus den folgenden Gründen unter Regel 13.1 PCT nicht zulässig.

Die verschiedenen Erfindungen/Gruppen von Erfindungen sind:

1. Ansprüche 1-8:

Dnazym, das spezifisch GATA-3 mRNA spaltet, Arzneimittel, medizinische Verwendung

2. Ansprüche 9-16:

Dnazym, das spezifisch t-bet mRNA spaltet, Arzneimittel und medizinische Verwendung

Aus den folgenden Gründen hängen diese Erfindungen/Gruppen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT):

Die zugrundeliegenden Probleme der beiden Erfindungsgruppen betreffen die Bereitstellung von Dnazymen, welche die mRNA eines Transkriptionsfaktors inhibieren. Die Lösungen betreffen für die erste Erfindung ein GATA-3 mRNA spezifisches DNAZYM und für die zweite Erfindung ein T-bet mRNA spezifisches DNAZYM und deren Verwendung. Da im Stand der Technik bereits Dnazyme, die Transkriptionsfaktoren inhibieren beschrieben sind (WO 00/42173 und WO 01/11023) sind die Erfindungsgruppen nicht durch ein gemeinsames, spezielles technisches Merkmal miteinander verbunden. Ein gemeinsames, spezielles technisches Merkmal zwischen den unabhängigen Ansprüchen der drei Erfindungsgruppen existiert nicht. Daher entspricht die vorliegende Anmeldung nicht den Kriterien der Einheitlichkeit nach Regel 13.1-13.3 PCT

Zu Punkt V.

1. Auf folgende Dokumente wird Bezug genommen:

D1: WO 00/51621 A (EPIGENESIS PHARMACEUTICALS, INC; NYCE,

- JONATHAN, W) 8. September 2000 (2000-09-08)
- D2: WO 00/42173 A (UNISEARCH LIMITED; JOHNSON & JOHNSON RESEARCH PTY. LTD; ATKINS, DAVID,) 20. Juli 2000 (2000-07-20)
- D3: WO 01/11023 A (JOHNSON & JOHNSON RESEARCH PTY LTD; UNISEARCH LIMITED; HANDEL, MALCOLM) 15. Februar 2001 (2001-02-15)
- D4: SANTORDO S W ET AL: "A GENERAL PURPOSE RNA-CLEAVING DNA ENZYME" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, Bd. 94, April 1997 (1997-04), Seiten 4262-4266, XP001009844 ISSN: 0027-8424
- D5: SUN L Q ET AL: "Catalytic nucleic acids: From lab to applications" September 2000 (2000-09), PHARMACOLOGICAL REVIEWS, WILLIAMS AND WILKINS INC., BALTIMORE, MD,, US, PAGE(S) 325-347 , XP002272275 ISSN: 0031-6997
- D6: IMAGAWA S ET AL: "NEGATIVE REGULATION OF THE ERYTHROPOIETIN GENE EXPRESSION BY THE GATA TRANSCRIPTION FACTORS" 15. Februar 1997 (1997-02-15), BLOOD, W.B. SAUNDERS, PHILADELPHIA, VA, US, PAGE(S) 1430-1439 , XP000965159 ISSN: 0006-4971

Basis des vorliegenden Berichtes sind die Ansprüche 1-16, die 2 Erfindungsgruppen repräsentieren.

D2 beschreibt Dnazyme gegen den Transkriptionsfaktor Egr-1 und deren therapeutische Verwendung.

D3 beschreibt DNAZYME gegen den Transkriptionsfaktor NF-kappaB und deren therapeutische Verwendung.

D4 offenbart ein 15-mer Oligodeoxynucleotid, welches das katalytische Potential eines generell verwendbaren Dnazym besitzt.

D5 gibt eine Zusammenfassung von katalytischen RNA und DNA Molekülen und deren therapeutische Verwendung.

D6 betrifft die Inhibierung der Transkriptionsfaktoren GATA-1, 2, und 3 mittels Antisense Oligonukleotiden.

Im Hinblick auf die im Recherchenbericht zitierten Dokumente wird folgende Auffassung vertreten:

I. Erfindungsgruppe 1: Die Ansprüche 1-8 betreffen ein Verfahren

GATA -3 wurde bereits in D6 als Target selektiert und mittels Antisense Oligonukleotiden inhibiert. D6 in Zusammenhang mit z.B. D5, welches das Potential von Dnazymen beschreibt, gibt dem Fachmann die Information, dass GATA-3 spezifisch inhibiert werden kann und das dieses durch verschiedene Mittel erreicht werden kann. Dnazyme sind entsprechend als Äquivalente zu betrachten, die der Fachmann in Erwägung gezogen hätte, um eine Inhibierung von GATA-3 mRNA zu erzielen. Somit kann eine erfinderische Tätigkeit für den allgemeinen Anspruch 2 nicht anerkannt werden. Diese gilt auch für die abhängigen Ansprüche 4-8, da eine Stabilisierung der Dnazyme bereits in D5 offenbart ist (siehe Fig. 5). Betreffend des spezifischen Dnazyms gemäß des Anspruchs 3 wird die Auffassung vertreten, dass eine erfinderische Tätigkeit vorliegt, da von allen getesteten Dnazymen nur dieses eine "in vivo" Aktivität gezeigt hat. Betreffend das Verfahren nach Anspruch 1 ist eine Einschränkung auf das Dnazym gemäß Anspruch 3 erforderlich. Somit sind die Ansprüche 1,2,4-8 unter Artikel 33 (3) PCT zu beanstanden.

II. Erfindungsgruppe 2: Die Ansprüche 9-16 betreffen ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von chronischen Entzündungen und DNAZYME die T-bet mRNA erkennen.

In Analogie zu den Einwänden, die für die erste Erfindungsgruppe bereits erwähnt wurden, kann eine erfinderische Tätigkeit generell nicht für allgemein definierte Dnazyme, die ein bekanntes Target inhibieren, anerkannt werden. DNAZYME sind eine Möglichkeit von welchen der Fachmann selektieren würde, wenn er eine bestimmte mRNA inhibieren möchte. Allerdings die spezifische Selektion eines Dnazyms, welches im "in vivo" Test unter anderen Molekülen eine hohe Aktivität gezeigt hat, wird als erfinderisch betrachtet (Anspruch 11), da auch zum heutigen Zeitpunkt die Kriterien für eine erfolgreiche Selektion eines Dnazyms noch nicht ausreichend bekannt sind.

Damit sind die Ansprüche 9,10,12-16 nicht erfinderisch im Sinne des Artikel 33(3) PCT.

2. Anspruch 10 bezieht sich fälschlicherweise im vorletzten Absatz auch GATA-3 statt auf t-bet.

Patentansprüche der internationalen Patentanmeldung
PCT/DE2004/002197

5 1. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von chronischen Entzündungen, **dadurch gekennzeichnet**, dass man

- Zielzellen ermittelt, in denen die Expression von GATA-3 mRNA höher ist als in gesunden Körperzellen,

10

- in vivo wirksame DNase entwickelt, die an GATA-3 mRNA binden und sie funktionell inaktivieren,

- die in vivo wirksamen DNase in die Zielzellen einbringt und

15

- Arzneimittel formuliert, die die in vivo wirksamen DNase enthalten.

2. DNase nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie bestehen aus

20

- einer katalytischen Domäne mit der Nukleotidsequenz GGCTAGCTACAACGA, oder einer modifizierten Sequenz mit vergleichbarer biologischer Wirkung, die die GATA-3 mRNA an jeder Purin:Pyrimidin Bindungsstelle schneidet, an der sie gebunden ist,

25

- einer rechten Substratbindedomäne, die sich am 3'-Ende der katalytischen Domäne anschließt und

30

- einer linken Substratbindedomäne, die sich am 5'-Ende der katalytischen Domäne anschließt, wobei die beiden Substratbindedomänen jeweils komplementär zu zwei Regionen der GATA 3 mRNA sind, so dass sie mit der mRNA hybridisieren, und

- in vivo aktiv sind.

3. DNAzyme nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie die Sequenz hgd 40 GTGGATGGA GGCTAGCTACAACGA GTCCTTGGAG enthalten.
- 5 4. DNAzyme nach den Ansprüchen 2 und 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie die katalytische Domäne der GATA-3 mRNA an jeder Purin:Uracil Bindungsstelle schneiden.
- 10 5. DNAzyme nach den Ansprüchen 2 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie gegen den Abbau im Organismus durch die Einführung einer 3'-3' Inversion stabilisiert sind.
- 15 6. DNAzyme nach den Ansprüchen 2 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie gegen den Abbau im Organismus durch die Einführung von modifizierten Nukleotiden oder Nukleotidverbindungen stabilisiert sind.
- 20 7. DNAzyme nach den Ansprüchen 2 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Modifikation ein inverses Thymidin am 3'-Ende und/oder eine FAM-Markierung am 5'-Ende aufweisen.
8. Arzneimittel enthaltend ein DNAzym gemäß den Ansprüchen 2 bis 7 und einen pharmazeutisch akzeptablen Carrier.
- 25 9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von chronischen Entzündungen, **dadurch gekennzeichnet**, dass man
- Zielzellen ermittelt, in denen die Expression von T-bet mRNA höher ist als in gesunden Körperzellen,
 - 30 - in vivo wirksame DNAzyme entwickelt, die an T-bet mRNA binden und sie funktionell inaktivieren,
 - die in vivo wirksamen DNAzyme in die Zielzellen einbringt und

- Arzneimittel formuliert, die die in vivo wirksamen DNAzyme enthalten.

10. DNAzyme nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie bestehen aus

5

- einer katalytischen Domäne mit der Nukleotidsequenz GGCTAGCTACAACGA oder einer modifizierten Sequenz mit vergleichbarer biologischer Wirkung, die die T-bet mRNA an jeder Purin:Pyrimidin Bindungsstelle schneidet, an der sie gebunden ist,

10

- einer rechten Substratbindedomäne, die sich am 3'-Ende der katalytischen Domäne anschließt und

15

- einer linken Substratbindedomäne, die sich am 5'-Ende der katalytischen Domäne anschließt, wobei die beiden Substratbindedomänen jeweils komplementär zu zwei Regionen der GATA 3 mRNA sind, so dass sie mit der mRNA hybridisieren, und
- in vivo aktiv sind.

20 11. DNAzyme nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie die Sequenzen td69 GGCAATGAA GGCTAGCTACAACGA TGGGTTTCT oder td70 TCACGGCAA GGCTAGCTACAACGA GAAACTGGGT enthalten.

25 12. DNAzyme nach den Ansprüchen 2 und 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie die katalytische Domäne der T-bet mRNA an jeder Purin:Uracil Bindungsstelle schneiden.

30 13. DNAzyme nach den Ansprüchen 2 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie gegen den Abbau im Organismus durch die Einführung einer 3'-3' Inversion stabilisiert sind.

14. DNAzyme nach den Ansprüchen 2 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie gegen den Abbau im Organismus durch die Einführung von modifizierten Nukleotiden oder Nukleotidverbindungen stabilisiert sind.
- 5 15. DNAzyme nach den Ansprüchen 2 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Modifikation ein inverses Thymidin am 3'-Ende und/oder eine FAM-Markierung am 5'-Ende aufweisen.
- 10 16. Arzneimittel enthaltend ein DNAzym gemäß den Ansprüchen 2 bis 7 und einen pharmazeutisch akzeptablen Carrier.